

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-247966

(43)公開日 平成6年(1994)9月6日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 D 471/04

A 6 1 K 31/435

識別記号

1 0 4 Z

A C L

庁内整理番号

7019-4C

7431-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平5-35267

(22)出願日 平成5年(1993)2月24日

(71)出願人 000226998

日清製粉株式会社

東京都中央区日本橋小網町19番12号

(72)発明者 高橋 敏博

埼玉県川越市砂久保56-53

(72)発明者 堀米 正人

東京都足立区新田2丁目9番3号

(72)発明者 百瀬 研一

埼玉県浦和市仲町2丁目9番7号701

(72)発明者 永井 伸二

埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号

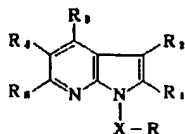
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 7-アザインドール誘導体及びこれを有効成分とする抗潰瘍薬

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) で表わされるインドール誘導体およびその薬理学的に許容され得る酸との付加塩、それらの製造方法ならびに当該化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗潰瘍薬。



〔式中、Rは(置換)フェニル、インドリル、ピリジルを；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は水素、C<sub>1</sub>～4アルキル、フェニル、C<sub>N</sub>等を、または一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-等を；R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は水素、OH、C<sub>1</sub>～4アルキル、フェニル等を；XはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COO、CH<sub>2</sub>CO等を；それぞれ表わす〕

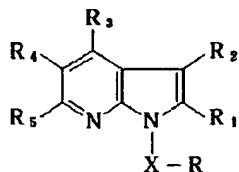
【効果】 著しい抗潰瘍効果を有する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式 (I)

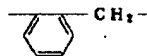
【化1】



〔式中、Rはフェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換フェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、ハロゲン置換もしくはニトロ置換フェニル、インドリルまたはピリジルを表わし、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、互いに独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、フェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、アラキル、ニトリル、カルバミル基を表わすか、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になって環を形成して-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-または

【化2】



を表わし、

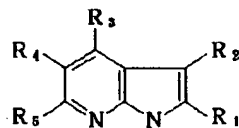
R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルオキシカルボニル、NHR<sub>6</sub> (R<sub>6</sub>はフェニルまたはアラキルを表わす) またはフェニルを表わし、

Xは、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COO、COCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO、CONH、COCH<sub>2</sub>O、COOCH<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>CH(OH)基を表わす、

但し、-X-RがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Phであって、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>が水素であるか、水素とアルキルのみである場合は除く) で表わされる7-アザインドール誘導体及びその薬理学的に許容され得る酸との付加物。

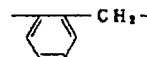
【請求項2】 次の式 (II)

【化3】



〔式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は互いに独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、フェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、アラキル、ニトリル、カルバミル基を表わすか、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になって環を形成して-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-または

【化4】



を表わし、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、互いに独立して水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルオキシカルボ

2

ニル、NHR<sub>6</sub> (R<sub>6</sub>はフェニルまたはアラキルを表わす) またはフェニルを表わす) で表わされる化合物を、

次の式 (III)

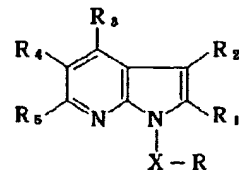
Z-X-R

〔式中、Rはフェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換フェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、ハロゲン置換またはニトロ置換フェニル、インドリル、ピリジルを表わし、

Xは、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COO、COCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO、CONH、COCH<sub>2</sub>O、COOCH<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>CH(OH)基を表わし、

Zは、ハロゲン、メシルオキシ、トシルオキシ、ヒドロキシ、またはR-X-O (式中、R及びXは上記定義された通りである) を表わす) の化合物と反応させて、次の式 (I)

【化5】

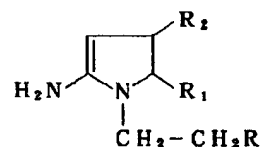


〔式中、R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>、X及びRは上記定義された通りである、但し、-X-RがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Phであって、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>が水素であるか、水素とアルキルのみである場合は除く) で表わされる7-アザインドール誘導体の製造方法。

【請求項3】 次の式 (IV)

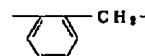
【化6】



〔式中、Rはフェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換フェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、ハロゲン置換もしくはニトロ置換フェニル、インドリルまたはピリジルを表わし、

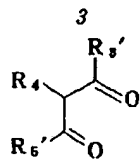
R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は互いに独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、フェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、アラキル、ニトリル、カルバミル基を表わすか、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になって環を形成して-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-または

【化7】



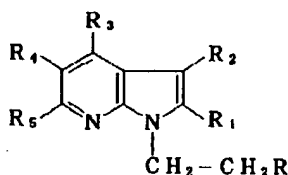
を表わす) で表わされる化合物を、次の式 (V)

【化8】



〔式中、 $R_5'$ 、 $R_4$ 及び $R_6'$ は、互いに独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $NHR_6$  ( $R_6$ はフェニルまたはアラルキルを表わす) またはフェニルを表わす〕で表わされる化合物、又は式Vで $R_5'$ 、 $R_6'$ が水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルの場合にはそのケ

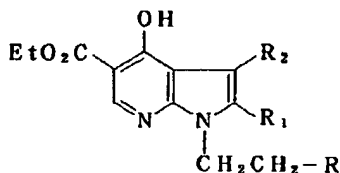
【化9】



〔式中、 $R$ 及び $R_1 \sim R_5$ は上記定義した通りである。但し、 $R$ がPhであって、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素であるか、水素とアルキルのみである場合は除く〕で表わされる7-アザインドール誘導体を製造する方法。

【請求項4】 次の式 (VII)

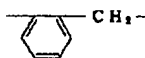
【化10】



〔式中、 $R$ はフェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換フェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換フェニル、ハロゲン置換もしくはニトロ置換フェニル、インドリルまたはピリジルを表わし、

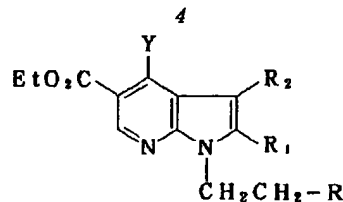
$R_1$ 及び $R_2$ は互いに独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換フェニル、アラルキル、ニトリル、カルバミル基を表わすか、または $R_1$ 及び $R_2$ は一緒になって環を形成して $-(CH_2)_4-$ または

【化11】



を表わす) で表わされる化合物の4位のヒドロキシをクロル化し還元またはアミノ化して次の式 (VIII)

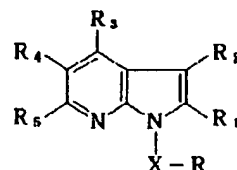
【化12】



〔式中、 $R$ 、 $R_1$ 及び $R_2$ は上記定義した通りであり、 $Y$ は水素または置換アミノ基 ( $NHR_6$ ) ( $R_6$ はフェニル、アラルキル) を表わす〕で表わされる化合物を製造する方法。

【請求項5】 次の式 (I)

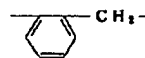
【化13】



〔式中、 $R$ はフェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換フェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換フェニル、ハロゲン置換もしくはニトロ置換フェニル、インドリルまたはピリジルを表わし、

$R_1$ 及び $R_2$ は互いに独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ置換フェニル、アラルキル、ニトリル、カルバミル基を表わすか、または $R_1$ 及び $R_2$ は一緒になって環を形成して $-(CH_2)_4-$ または

【化14】



を表わし、

$R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ は、互いに独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシカルボニル、 $NHR_6$  ( $R_6$ はフェニルまたはアラルキルを表わす) またはフェニルを表わし、

$X$ は、 $CH_2CH_2$ 、 $COO$ 、 $COCH_2$ 、 $CH_2CO$ 、 $CONH$ 、 $COCH_2O$ 、 $COOCH_2$ 、または $CH_2CH(OH)$ 基を表わす、

但し、 $-X-R$ が $CH_2CH_2Ph$ であって、 $R_3$ 、 $R_4$ 及び $R_5$ が水素であるか、水素とアルキルのみである場合は除く) で表わされる7-アザインドール誘導体、またはその薬理学的に許容され得る酸との付加塩を有効成分として含有する抗潰瘍薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規な7-アザインドール誘導体、およびその薬理学的に許容され得る酸との付加塩、さらにそれを有効成分として含有する抗潰瘍薬に関する。

【0002】

【従来の技術】7-アザインドール誘導体は、J. Med. Chem. 15 (1972) 1168、特開平1-500834等に報告が見られるが、本発明の7-アザインドール誘導体とその抗潰瘍薬としての用途は全く知られていない。

【0003】一方、現在抗潰瘍薬として使用されている薬剤には、シメチジンに代表されるH<sub>2</sub>-阻害薬およびプロトンポンプを阻害するオメプラゾールなどの胃酸分泌抑制薬、さらに胃粘膜保護作用を持つ薬剤など多くの薬物が知られており、これらは患者の症状に応じて用いられている。

【0004】

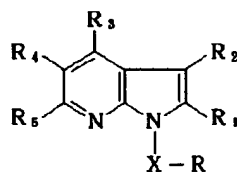
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの既知の薬剤には効果、副作用などの点で問題があることが知られている。例えばシメチジンに代表されるH<sub>2</sub>-阻害薬では難治性の潰瘍が存在すること、オメプラゾールについてはカルチノイドの発生およびジアゼパム、フェニトインなどの肝クリアランスを低下させるというような他の薬剤との相互作用などの問題があり、改良が望まれている。

【0005】

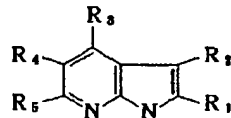
【課題を解決するための手段】前述の通り、従来の薬剤にはその効果および副作用のためその使用方法が制限されるなどの欠点があった。そこで本発明者らはこれらの知見の上に基づいて鋭意研究の結果、下記のインドール誘導体が著しい抗潰瘍効果を有することを見い出して本発明を完成させるに至った。

【0006】本発明によれば、次の式(I)

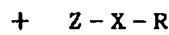
【化15】



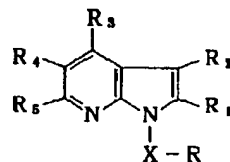
〔式中、Rはフェニル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル置換フェニル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、ハロゲン置換もしくはニトロ置換フェニル、インドリルまたはピリジリルを表わし、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、互いに独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、フェニル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニル、アラキル、ニトリル、カルバミル基を表わすか、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になって環を形成して-\*



式(II)



式(III)

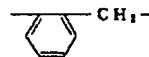


式(I)

反応-1においてXがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>COの場合にはZはクロル、ブロムなどのハロゲン、メシルオキシま

\*(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-または

【化16】



を表わし、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルオキシカルボニル、NHR<sub>6</sub> (R<sub>6</sub>はフェニルまたはアラキルを表わす) またはフェニルを表わし、Xは、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COO、COCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO、CONH、COCH<sub>2</sub>O、COOCH<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>CH(OH)基を表わす、但し、-X-RがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Phであって、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>が水素であるか、水素とアルキルのみである場合は除く) で表わされる新規な7-アザインドール誘導体及びその薬理学的に許容され得る酸との付加塩が提供される。

【0007】式(I)で示される化合物中のR、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>に含まれるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ置換フェニルの具体例には2位、3位または4位がメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシなどで置換されたフェニル基が挙げられる。RにおけるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル置換フェニルの具体例には2位、3位または4位がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチルで置換されたフェニル基が挙げられる。

【0008】またR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>におけるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルの具体例にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチルなどが挙げられる。

【0009】さらにR<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>におけるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルオキシカルボニルの具体例にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、などが挙げられる。

【0010】R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>におけるアラキルとしてはベンジル、フェネチル等が挙げられる。

【0011】本発明の式(I)の化合物は、Can. J. Chem. 44 (1966) 2455 A.H. Kelly & J. Parrick, Chem. Heterocycle comp. 8 (1972) 594 L.N. Yakhonotiv et al. 等の文献に記載の公知の原料から、およびそれらの方法に準じて合成した原料を用いて下記の反応-1に示した方法によって合成することができる。

【0012】反応-1

【化17】

たはトシルオキシなどを意味し、反応はナトリウムハイドライド等の塩基を用いて、THF、DMF等の不活性

溶媒中で行なわれる。反応温度は氷冷下から使用した溶媒の還流温度で行なうことが好ましい。

【0013】また、反応-1において、XがCOO、COCH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>O、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>基の場合にはZはクロル、ブロム等のハロゲン、ヒドロキシまたはR-X-O-となって酸無水物を意味し、ヒドロキシ以外の時にはNaH、トリエチルアミン、ピリジン、NaOH、KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの塩基を使用してTHF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、DMF、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒を用いて反応が行なわれる。混合溶媒の時には更に、n-Bu<sub>4</sub>N-HSO<sub>4</sub>などの相間移動触媒を加えてもよい。反応は、氷冷下から溶媒の還流温度で行なわれる。

【0014】次にZがヒドロキシの場合にはジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を用いて反応が行なわれるが、ピリジン、パラジメチルアミノピリジン等の塩\*

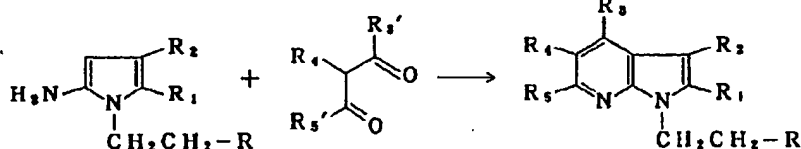
\*基を共に使用した方が好ましい。反応は氷冷下から溶媒の還流温度で行なう。

【0015】さらに、式(I)においてXがCONHの場合には反応-1ではO=C=N-R(イソシアネート)を使用するが、この時はNaH等の塩基を用い、THF、DMF等の不活性溶媒中で氷冷下から溶媒の還流温度で反応が行なわれる。

【0016】また、本発明式(I)の化合物でXがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>の場合には、反応-2に示したように、JCS Perkin 1(1975)1910 A. Brodrick et. al., J. Heterocycle Chem. 26(1989)1029 M.O. Monnet et. al.などの文献に記載された公知の方法に準じた方法を用いて、2-アミノピロール誘導体を原料としても合成される。

【0017】反応-2

【化18】



式(IV)

式(V)

この反応-2において、式Vの化合物でR<sub>3</sub>'、R<sub>5</sub>'が水素又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルの場合には、そのケタール及びアセタールが用いられる。反応-2では公知の方法に準じて、MeOH、EtOHなどの溶媒中で濃塩酸を触媒として反応が行なわれる。反応は溶媒の還流温度で行なうのが好ましい。

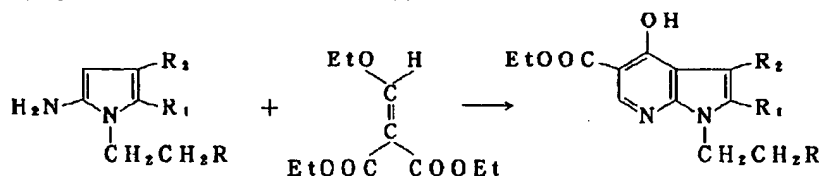
※

式(VI)

※【0018】反応-2の具体例としてエトキシメチレンマロン酸エステルを使用した場合の反応を反応-3に示した。

【0019】反応-3

【化19】



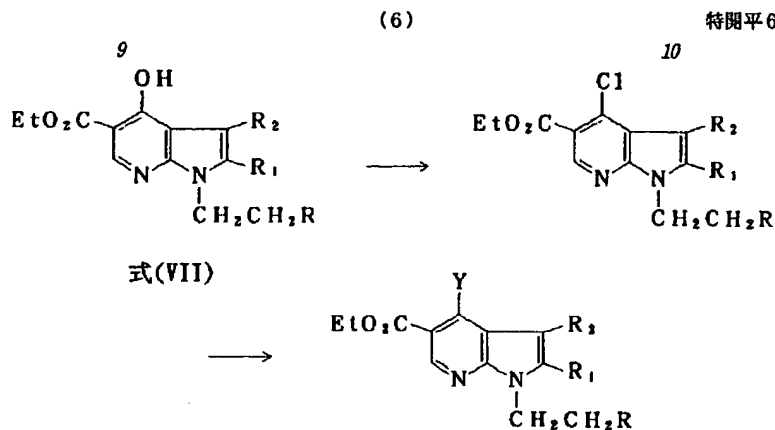
式(IV)

反応-3では濃塩酸を触媒として、EtOH、MeOH等の溶媒を使用して還流温度で行なわれる。反応により生じた生成物は必要に応じて以下の反応-4に従って置

換することができる。

【0020】反応-4

【化20】



反応-4ではまず、式(VII)の化合物をPOCl<sub>3</sub>中で還流して4-位のヒドロキシ基をクロル体とする。これを亜鉛を用いて酢酸中で還元すれば、Yが水素の化合物とすることができる。クロル体は置換アミンとNaH等の塩基を用いて無溶媒またはDMF等の不活性溶媒を用いて反応させれば、Yが置換アミノ基、(NHR<sub>4</sub>)

(式中、R<sub>4</sub>はフェニル、アラルキルを表わす)の化合物とすることができる。

【0021】本発明化合物の具体名を例挙すると次のとおりである。

【0022】1) 1-フェネチル-3-フェニル-7-アザインドール

2) 3-ベンジル-1-フェネチル-7-アザインドール

3) 1-フェネチル-7-アザインドール

4) 1-フェナシル-3-フェニル-7-アザインドール

5) 1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-フェニル-7-アザインドール

6) 1-(4-ニトロフェニルオキシカルボニル)-3-フェニル-7-アザインドール

7) 5-フェノキシカルボニル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]インドール

8) 3-フェニル-1-フェニルアセチル-7-アザインドール

9) 5-フェニルアセチル-4,5-ジアザインデノ[3,2-b]インデン

10) 1-フェノキシカルボニル-3-フェニル-7-アザインドール

11) 1-フェニルオキシアセチル-3-フェニル-7-アザインドール

12) 3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1-フェニルアセチル-7-アザインドール

13) 5-フェニルアセチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]インドール

14) 1-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニル-

7-アザインドール

15) 1-(2-メチルフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

16) 1-(4-メチルフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

17) 1-(4-クロルフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

18) 1-(2-クロルフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

19) 1-(4-メトキシフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

20) 1-(2-メトキシフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

21) 1-(4-ニトロフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

22) 3-ベンジル-1-(4-メチルフェニル)アセチル-7-アザインドール

23) 5-(4-メトキシフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]インドール

24) 1-(3-インドリル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

25) 3-フェニル-1-(2-ピリジル)アセチル-7-アザインドール

26) 1-(4-メチルフェニル)アセチル-7-アザインドール

27) 2,3-ジメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-アザインドール

28) 2,3-ジメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-アザインドール

29) 5-(2-メチルフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]インドール

30) 5-(4-メチルフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]インドール

31) 5-(2-メトキシフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]インドール

32) 5-(2-クロルフェニル)アセチル-6,7,

- 8,9-テトラヒドロピリド〔2,3-b〕インドール  
 33) 5-(4-クロルフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド〔2,3-b〕インドール  
 34) 3-フェニル-1-フェニルカルバモイル-7-アザインドール  
 35) 1-(4-クロルフェニル)カルバモイル-3-フェニル-7-アザインドール  
 36) 5-フェニルカルバモイル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド〔2,3-b〕インドール  
 37) 5-(4-クロルフェニル)カルバモイル-6,7,8,9-テトラヒドロピリド〔2,3-b〕インドール  
 38) 3-シアノ-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-7-アザインドール  
 39) 4-アニリノ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 40) 4-ベンジルアミノ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 41) 3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 42) 3-カルバモイル-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 43) 3-シアノ-4-メチル-6-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 44) 3-シアノ-6-メチル-4-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール

【0023】本発明の式(1)で示される化合物は所望によって薬理的に許容され得る酸との付加塩に変換することができ、これらの酸付加塩も本発明の範囲に含まれる。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸との塩類、酢酸、コハク酸、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸等の有機酸との塩類が挙げられる。

【0024】この一般式(1)で表わされる化合物を医薬品として使用する場合には種々の投与形態の製剤とすることができる。すなわち、この製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような液剤の形態で投与することができる。また、非経口的投与の場合には注射溶液の形態で投与される。

【0025】これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調整剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。

【0026】本発明の抗潰瘍剤の投与方法、投与量には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により適宜選択されるが、有効成分の一日あたりの投与量は1mg~2000mgである。

【0027】以下に本発明を実施例によってさらに詳細

に説明するが、これらは本発明を単に説明するだけのものであって、本発明を限定するものではない。

#### 【0028】実施例-1

3-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 3-フェニル-7-アザインドール(0.5g)、NaH(60%nujol, 0.11g)をDMFに加え室温で15分攪拌する。氷水で冷却しフェネチルブロマイド(0.48g)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒をエバポレートし残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後エバポレートし、シリカカラムで精製した。2%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に標記化合物0.46g(59.8%)を得た。

mp 87~88°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 3.20(2H, t, J=7), 4.58(2H, t, J=7), 7.12-7.15(4H, m), 7.21-7.30(4H, m), 7.42(2H, t, J=8), 7.54(2H, dd, J=2, 8), 8.21(1H, dd, J=2, 8), 8.38(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI): 299(M<sup>+</sup>+1, 90%), 208, 194(100%), 152, 9

20 1

#### 【0029】実施例-2

3-ベンジル-1-フェネチル-7-アザインドール  
 実施例-1と同様にして3-ベンジル-7-アザインドール(0.55g)から標記化合物0.24g(29.1%)を得た。

黄色油状物

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 3.12(2H, t, J=7), 4.00(2H, s), 4.47(2H, t, J=7), 6.68(1H, s), 6.98(1H, dd, J=5, 8), 7.08(2H, d, J=7), 7.17-7.28(8H, m), 7.71(1H, dd, J=2, 8), 8.30(1H, d, J=2, 5)

MASS(EI): 313(M<sup>+</sup>+1, 85%), 222(100%), 208

#### 【0030】実施例-3

1-フェネチル-7-アザインドール  
 実施例-1と同様にして7-アザインドール(1.0g)から標記化合物0.87g(46.2%)を得た。

油状物

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 3.16(2H, t, J=7), 4.53(2H, t, J=7), 6.36(1H, d, J=3), 6.96(1H, d, J=3), 7.06(1H, dd, J=5, 8), 7.11(2H, d, J=8), 7.19-7.28(3H, m), 7.89(1H, dd, J=2, 8), 8.34(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI): 222(M<sup>+</sup>, 10%), 131, 118

#### 【0031】実施例-4

1-フェナシル-3-フェニル-7-アザインドール  
 実施例-1と同様にして3-フェニル-7-アザインドール(1.27g)、フェナシルクロライド(1.03g)から標記化合物0.81g(39.3%)が得られた。

mp 155~157°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 5.84(2H, s), 7.16(1H, dd, J=5, 8), 7.30(1H, t, J=7), 7.45(3H, t, J=8), 7.53(2H, t, J=7), 7.63-7.6

8(2H, m), 8.10-8.12(2H, m), 8.26(1H, dd, J=2, 8), 8.33(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 313(M<sup>+</sup>+1, 85%), 208(100%), 105

【0032】実施例-5

1-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-3-フェニル-7-アザインドール

1-フェナシル-3-フェニル-7-アザインドール (0.45 g) のメタノール溶液に水冷下 NaBH<sub>4</sub> (0.6 g) を加える。室温にて1時間攪拌後に水を加えてクロロホルムで抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後にエバポレートして、シリカカラムで精製する。15~20%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に0.39 g (86.1%) の標記化合物を得た。

油状物

PMR(CDCI<sub>3</sub>); 4.49(1H, dd, J=8, 14), 4.58(1H, dd, J=3, 14), 5.21(1H, dd, J=3, 8), 5.66(1H, brs), 7.16(1H, dd, J=5, 8), 7.23-7.44(9H, m), 7.56(2H, d, J=8), 8.23(1H, dd, J=2, 8), 8.32(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 315(M<sup>+</sup>+1, 90%), 209, 208(100%), 131

【0033】実施例-6

1-(4-ニトロフェニルオキシカルボニル)-3-フェニル-7-アザインドール

3-フェニル-7-アザインドール (0.58 g), NEt<sub>3</sub> (2.09 ml) の塩化メチレンの溶液に、氷冷下 4-ニトロフェニルクロロホルメート (0.72 g) を加えて、3時間攪拌を続けた。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出し、ブライン洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にエバポレートした。シリカカラムで精製して3%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に標記化合物0.6 g (56%) を得た。

mp 130~135°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>); 7.36(1H, dd, J=5, 8), 7.43(1H, t, J=7), 7.52(2H, t, J=7), 7.58(2H, d, J=9), 7.67(2H, d, J=7), 7.67(2H, d, J=7), 7.98(1H, s), 8.22(1H, dd, J=1, 8), 8.37(2H, d, J=9), 8.60(1H, dd, J=1, 5)

MASS(EI); 360(M<sup>+</sup>+1, 10%), 316, 193(100%)

【0034】実施例-7

5-フェニルオキシカルボニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] インドール

実施例-6と同様にして6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] インドール (0.52 g)、フェニルクロロホルメート (0.45 ml) から0.71 g (80%) の標記化合物を得た。

油状物

PMR(CDCI<sub>3</sub>); 1.86-1.96(4H, m), 2.67(2H, m), 3.11(2H, m), 7.20(1H, dd, J=5, 8),

7.25-7.46(5H, m), 7.73(1H, dd, J=1, 8), 8.44(1H, dd, J=1, 5)

MASS(EI); 292(M<sup>+</sup>, 25%), 249(100%), 221, 199, 171

【0035】実施例-8

1-フェニルアセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-6と同様にして3-フェニル-7-アザインドール (1.0 g)、フェニルアセチルクロライド (0.86 ml) から0.85 g (52.8%) の標記化合物を得た。

mp 112~120°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>); 5.03(2H, s), 7.26-7.50(9H, m), 7.62(2H, d, J=8), 8.14-8.19(2H, m)

, 8.48(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 313(M<sup>+</sup>+1, 60%), 236, 194, 166, 139, 91 (100%)

IR(neat); 1715, 1600

【0036】実施例-9

5-フェニルアセチル-4, 5-ジアザインデン [3, 2-b] インデン

NaH (60% nujol, 0.4 g) の無水DMF溶液に氷水冷却下 4, 5-ジアザインデン [3, 2-b] インデン (0.62 g) を加える。15分攪拌後にフェニルアセチルクロライド (0.40 g) を加えて、室温として4時間攪拌を続けた。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥後にエバポレートした。シリカカラムで精製し酢酸エチルエステル/ヘキサン (1:3) で流出部に0.14 g (14%) の標記化合物を得た。

mp 142~146°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>); 3.72(2H, s), 5.13(2H, s), 7.20-7.40(6H, m), 7.45(2H, m), 7.51(1H, d, J=7), 7.89(1H, dd, J=1, 7), 8.37(1H, dd, J=1, 5), 8.43(1H, d, J=7)

MASS(EI); 325(M<sup>+</sup>+1, 25%), 206(100%), 91

【0037】実施例-10

1-フェニルオキシカルボニル-3-フェニル-7-アザインドール

3-フェニル-7-アザインドール (0.58 g) を7.5% aq. NaOHと塩化メチレンの混液に加え、氷水冷却下に激しく攪拌しながらフェニルクロロホルメート (0.45 ml) を加えた。室温として30分攪拌し、水を加えてクロロホルムで抽出した。水洗し、ブライン洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にエバポレートした。シリカカラムで精製し、酢酸エチルエステル/ヘキサン (1:2) 流出部に0.79 g (84%) の標記化合物を得た。

mp 103~104°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>); 7.3-7.53(9H, m), 7.66(2H, d, J=8), 8.02(1H, s), 8.21(1H, dd, J=1, 8), 8.60(1H, dd, J=1, 5)

MASS(EI); 314(M<sup>+</sup>, 10%), 270(100%), 193, 77

【0038】実施例-11

1-フェニルオキシアセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-10と同様にして3-フェニル-7-アザイン



ドール (0.5 g)、フェニルオキシアセチルクロライド (0.42 ml) から 0.06 g (7%) の標記化合物が得られた。

mp 144~146°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 5.92(2H, s), 7.02(1H, t, J=7), 7.08(2H, d, J=8), 7.25-7.42(4H, m), 7.50(2H, t, J=8), 7.65(2H, dd, J=2, 8), 8.19-8.22(2H, m), 8.46(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI): 329(M<sup>+</sup>+1, 20%), 207, 194(100%)

#### 【0039】実施例-12

2-メチル-1-フェニルアセチル-3-(4-メトキシフェニル)-7-アザインドール

実施例-10と同様にして3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-アザインドール (0.71 g)、フェニルアセチルクロライド (0.44 ml) から 0.20 g (19%) の標記化合物を得た。

mp 143~148°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.63(3H, s), 3.87(3H, s), 5.08(2H, s), 7.02(2H, d, J=9), 7.19(1H, dd, J=4, 7), 7.20-7.40(7H, m), 7.77(1H, dd, J=1, 7), 8.36(1H, dd, J=1, 4)

MASS(EI): 357(M<sup>+</sup>+1, 10%), 238(100%), 223, 91

#### 【0040】実施例-13

5-フェニルアセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド [2,3-b] インドール

実施例-10と同様にして6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド [2,3-b] インドール (0.52 g)、フェニルアセチルクロライド (0.44 ml) から 0.43 g (49%) の標記化合物が得られた。

mp 79~84°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.84(4H, m), 2.61(2H, m), 3.09(2H, m), 5.01(2H, s), 7.17(1H, dd, J=5, 8), 7.23-7.39(5H, m), 7.69(1H, dd, J=1, 8), 8.32(1H, dd, J=1, 5)

MASS(EI): 290(M<sup>+</sup>, 95%), 172(100%), 144(100%), 91

#### 【0041】実施例-14

1-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-10と同様にして3-フェニル-7-アザインドール (0.97 g)、カルボベンゾキシクロライド (0.86 ml) から 1.28 g (78%) の標記化合物が得られた。

mp 98~100°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 7.28(1H, dd, J=5, 8), 7.36-7.43(4H, m), 7.47(2H, t, J=7), 7.55(2H, d-like, J=7), 7.60(2H, d-like, J=7), 7.86(1H, s), 8.16(1H, dd, J=1, 8), 8.58(1H, dd, J=1, 5)

MASS(EI): 329(M<sup>+</sup>+1, 10%), 283, 91(100%)

#### 【0042】実施例-15

1-(2-メチルフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

3-フェニル-7-アザインドール (1.0 g)、2-

メチルフェニル酢酸 (0.77 g)、DCC (1.11 g)、DMAP (4-ジメチルアミノピリジン, 0.31 g) を塩化メチレンに加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に希塩酸を加えて30分攪拌後に重曹水で塩基性としてクロロホルムで抽出した。シリカカラムで精製して1%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に1.38 g (82.1%) の標記化合物を得た。

mp 134~136°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.37(3H, s), 5.04(2H, s), 7.17-7.31(5H, m), 7.39(1H, t, J=8), 7.49(2H, t, J=8), 7.64(2H, d, J=8), 8.19-8.21(2H, m), 8.45(1H, dd, J=2, 5)

#### 【0043】実施例-16

1-(4-メチルフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール (0.7 g)、p-トリル酢酸 (0.54 g) から 0.74 g (63%) の標記化合物を得た。

mp 133~134°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.32(3H, s), 4.97(2H, s), 7.14(2H, d, J=8), 7.27(1H, dd, J=5, 8), 7.33-7.38(3H, m), 7.46(2H, t, J=7), 7.60(2H, d, J=7), 8.14-8.16(2H, m), 8.46(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI): 327(M<sup>+</sup>+1, 40%), 194(100%), 166, 139, 105

#### 【0044】実施例-17

1-(4-クロロフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール (0.7 g)、4-クロロフェニル酢酸 (0.62 g) から 0.94 g (75.3%) の標記化合物が得られた。

mp 159~160°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 4.99(2H, s), 7.25-7.40(6H, m), 7.48(2H, t, J=8), 7.62(2H, dd, J=2, 8), 8.14(1H, s), 8.17(1H, dd, J=2, 8), 8.46(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI): 349(M<sup>+</sup>+3, 90%), 347(M<sup>+</sup>+1, 99%), 194, 166, 125(100%), 89

#### 【0045】実施例-18

1-(2-クロロフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール (0.7 g)、2-クロロフェニル酢酸 (0.62 g) から標記化合物 (0.89 g, 71.3%) が得られた。

mp 147~148°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 5.11(2H, s), 7.25(8H, m), 7.64(2H, d, J=8), 8.18-8.20(2H, m), 8.45(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI): 349(M<sup>+</sup>+3, 40%), 347(M<sup>+</sup>+1, 65%), 194(100%), 166, 125, 89

#### 【0046】実施例-19

## 17

1-(4-メトキシフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール(0.7g)、4-メトキシフェニル酢酸(0.6g)から標記化合物(0.86g, 69.8%)が得られた。

mp 113°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 3.79(3H, s), 4.95(2H, s), 6.87(2H, d, J=8), 7.28(1H, dd, J=5, 8),

7.35-7.40(3H, m), 7.47(2H, t, J=8), 7.62(2H, d, J=8), 8.15(2H, m), 8.47(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 343(M<sup>+</sup>+1, 13%), 194(100%), 121

【0047】実施例-20

1-(2-メトキシフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール(0.7g)、2-メトキシフェニル酢酸(0.6g)から標記化合物(0.93g, 75.4%)が得られた。

mp 132~134°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 3.78(3H, s), 4.94(2H, s), 6.91-6.98(2H, m), 7.24-7.39(4H, m), 7.47(2H, t, J=8), 7.46(2H, d, J=8), 8.16-8.19(2H, m), 8.45(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 343(M<sup>+</sup>+1, 90%), 194(100%), 148, 121

【0048】実施例-21

1-(4-ニトロフェニル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール(2.0g)、4-ニトロフェニル酢酸(1.87g)から標記化合物が得られた。

mp 173~174°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 5.14(2H, s), 7.32(1H, dd, J=5, 8), 7.40(1H, t, J=7), 7.49(2H, t, J=7), 7.62-7.64(4H, m), 8.15(1H, s), 8.18-8.29(3H, m), 8.47(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 358(M<sup>+</sup>+1, 6%), 194(100%)

【0049】実施例-22

3-ベンジル-1-(4-メチルフェニル)アセチル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール(0.57g)、4-メチルフェニル酢酸(0.41g)から標記化合物(0.62g, 66.4%)が得られた。

mp 116~117°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.32(3H, s), 4.01(2H, s), 4.91(2H, s), 7.11-7.15(3H, m), 7.19-7.32(7H, m), 7.68(1H, dd, J=2, 8), 7.77(1H, s), 8.38(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 341(M<sup>+</sup>+1, 70%), 209, 131(100%), 105

【0050】実施例-23

5-(4-メトキシフェニル)アセチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2, 3-b)インドール

## 18

実施例-15と同様にして6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2, 3-b)インドール(0.34g)、4-メトキシフェニル酢酸(0.33g)から標記化合物(0.05g, 8%)が得られた。

mp 115~117°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.83(4H, m), 2.61(2H, m), 3.09(2H, m), 3.78(3H, s), 4.93(2H, s),

6.85(2H, d, J=8), 7.17(1H, dd, J=5, 8), 7.30(2H, d, J=8), 7.69(1H, d, J=8), 8.32(1H, d, J=5)

MASS(EI); 321(M<sup>+</sup>+1, 50%), 172, 144(100%), 121

【0051】実施例-24

1-(3-インドリル)アセチル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして3-フェニル-7-アザインドール(0.7g)、3-インドール酢酸(0.63g)から標記化合物(0.76g, 76.7%)が得られた。

mp 153~154°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 5.17(2H, s), 7.13-7.22(2H, m), 7.29(1H, dd, J=5, 8), 7.35-7.39(3H, m), 7.47(2H, t, J=8), 7.61(2H, d, J=8), 7.79(1H, d, J=8), 8.06(1H, brs), 8.16-8.18(2H, m), 8.50(1H, dd, J=2, 5)

MASS(EI); 352(M<sup>+</sup>+1, 50%), 194(100%), 157, 130

【0052】実施例-25

3-フェニル-1-(2-ピリジル)アセチル-7-アザインドール

2-ピリジル酢酸塩酸塩(0.62g)、N-ヒドロキシサクシニミド(0.42g)のDMF溶液にDCC(0.82g)を加えて室温で攪拌する。この反応液に3-フェニル-7-アザインドール(0.7g)、4-ジメチルアミノピリジン(0.92g)を加えて20時間攪拌した。析出している結晶を濾過で除き、重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、ブライン洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にエバポレートした。シリカカラムで精製して10%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に標記化合物(0.13g, 11.5%)を得た。

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 5.22(2H, s), 7.20(1H, dd, J=5, 8), 7.25-7.28(1H, m), 7.36-7.50(4H, m), 7.63-7.70(3H, m), 8.16(1H, d, J=7), 8.20(1H, s), 8.42(1H, dd, J=2, 5), 8.59(1H, d, J=5)

MASS(EI); 314(+1, 70%), 194(100%), 167

【0053】実施例-26

1-(4-メチルフェニル)アセチル-7-アザインドール

実施例-15と同様にして7-アザインドール(1.0g)、4-メチルフェニル酢酸(1.27g)から標記化合物(1.76g, 83%)が得られた。

mp 93~95°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.32(3H, s), 4.94(2H, s), 6.59(1H, d, J=4), 7.13(2H, d, J=8), 7.21(1H, dd, J=5, 8), 7.31(2H, d, J=8), 7.87(1H, dd, J=2, 8), 7.99(1H, d, J=4), 8.41(1H, d

d, J=2.5)

## 【0054】実施例-27

2,3-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)アセチル-7-アザインドール

4-メチルフェニル酢酸(3.0g)、DCC(2.06g)の塩化メチレンの溶液を室温で終夜撹拌する。不溶物を濾別し濾液をエバポレートする。粗酸無水物(2.75g)が得られた。別に2,3-ジメチル-7-アザインドール(0.7g)のTHF溶液に氷水冷却下でNaH(60%nujol, 0.21g)を加えて10分撹拌した。この反応液を先に得られた粗酸無水物のTHF溶液に氷水冷却下で滴下して加える。室温にして2.5時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、ブライン洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にエバポレートした。シリカカラムで精製しクロロホルム流出部に0.87g(65.2%)の標記化合物が得られた。

mp 81°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.11(3H, s), 2.28(3H, s), 2.54(3H, s), 4.95(2H, s), 7.07-7.12(3H, m), 7.23-7.25(2H, m), 7.63(1H, dd, J=2.8), 8.27(1H, d, J=4)

## 【0055】実施例-28

2,3-ジメチル-1-(4-メトキシフェニル)アセチル-7-アザインドール

実施例-27と同様にして2,3-ジメチル-7-アザインドール(0.7g)、4-メトキシフェニル酢酸(3.32g)から標記化合物(0.57g, 40.4%)が得られた。

mp 82~83°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 2.16(3H, s), 2.56(3H, s), 3.78(3H, s), 4.94(2H, s), 6.85(2H, d, J=8), 7.17(1H, dd, J=5.8), 7.28(2H, d, J=8), 7.70(1H, dd, J=2.8), 8.31(1H, dd, J=2.5)

MASS(EI); 295(M<sup>+</sup>+1, 85%), 146(100%), 121

## 【0056】実施例-29

5-(2-メチルフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール

実施例-27と同様にして6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール(0.52g)、オトリル酢酸(0.9g)から0.28g(31%)の標記化合物が得られた。

mp 102~103°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.85(2H, m), 2.33(3H, s), 2.63(2H, m), 3.10(2H, m), 4.98(2H, s),

7.15-7.22(5H, m), 7.71(1H, dd, J=2.8), 8.30(1H, dd, J=2.5)

MASS(EI); 305(M<sup>+</sup>+1, 100%), 172, 144, 105

## 【0057】実施例-30

5-(4-メチルフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール

実施例-27と同様にして6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール(0.34g)、4-

20

トリル酢酸(1.2g)から標記化合物(0.27g, 44%)が得られた。

mp 116~118°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.83(4H, m), 2.31(3H, s), 2.61(2H, m), 3.08(2H, m), 4.96(2H, s),

7.12(2H, d, J=8), 7.16(1H, dd, J=5.8), 7.26(2H, d, J=8), 7.68(1H, d, J=8), 8.32(1H, d, J=5)

MASS(EI); 305(M<sup>+</sup>+1, 100%), 172(100%), 144

## 【0058】実施例-31

10 5-(2-メトキシフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール

実施例-27と同様にして6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール(0.34g)、2-メトキシフェニル酢酸無水物(1.26g)から標記化合物(0.37g, 58%)が得られた。

mp 90~95°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.84(4H, m), 2.64(2H, m), 3.10(2H, m), 3.78(3H, s), 4.90(2H, s),

6.92(2H, m), 7.16(1H, dd, J=5.7), 7.22-7.25(2H, m), 7.70(1H, dd, J=1.7), 8.30(1H, dd, J=1.5)

20 MASS(EI); 321(M<sup>+</sup>+1, 100%), 173(100%), 144(100%), 121, 91

## 【0059】実施例-32

5-(2-クロロフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール

実施例-27と同様にして6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール(0.34g)、2-クロロフェニル酢酸無水物(0.65g)から0.17g(26%)の標記化合物を得た。

30 mp 123~125°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.85(4H, m), 2.64(2H, m), 3.11(2H, m), 5.07(2H, s), 7.18(1H, dd, J=4.7), 7.24-7.26(2H, m), 7.34(1H, m), 7.42(1H, m), 7.71(1H, dd, J=1.7), 8.31(1H, dd, J=1.4)

MASS(EI); 327(M<sup>+</sup>+3, 30%), 325(M<sup>+</sup>+1, 80%), 290, 172(100%), 144(100%)

## 【0060】実施例-33

5-(4-クロロフェニル)アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール

40 実施例-27と同様にして6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド〔2,3-b〕インドール(0.34g)、4-

クロロフェニル酢酸(1.36g)から標記化合物(0.5g, 77%)が得られた。

mp 115~117°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.84(4H, m), 2.61(2H, m), 3.08(2H, m), 4.97(2H, s), 7.18(1H, dd, J=4.7), 7.25-7.35(4H, m), 7.69(1H, dd, J=1.7), 8.31(1H, dd, J=1.4)

MASS(EI); 327(M<sup>+</sup>+3, 15%), 325(M<sup>+</sup>+1, 50%), 225(100%), 172(100%), 144

## 50 【0061】実施例-34

3-フェニル-1-フェニルカルバモイル-7-アザインドール

3-フェニル-7-アザインドール (0.19 g) の THF 溶液に氷冷下 NaH (60% nujol, 0.05 g) を加えて 10 分後に、フェニルイソシアナート (0.11 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液をエバポレートし、残渣に酢酸エチルを加えて不溶の結晶を濾取すると 0.24 g (78%) の標記化合物が得られた。

mp 175~178°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 7.17(1H, t-like, J=7), 7.33(1H, dd, J=5, 8), 7.36-7.44(3H, m), 7.50(2H, t-like, J=7), 7.67(2H, d-like, J=7), 7.75(2H, d-like, J=7), 8.27(1H, s), 8.28(1H, dd, J=1, 8), 8.44(1H, dd, J=1, 5), 12.04(1H, br s)

MASS(EI) ; 314(M<sup>+</sup>+1, 3%), 194(100%)

#### 【0062】実施例-35

1-(4-クロロフェニル)カルバモイル-3-フェニル-7-アザインドール

実施例-34と同様にして3-フェニル-7-アザインドール (0.58 g)、4-クロロフェニルイソシアナート (0.46 g) から0.87 g (84%) の標記化合物が得られた。

mp 154~158°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 7.33(1H, dd, J=5, 8), 7.37(2H, d, J=9), 7.38(1H, t, J=7), 7.50(2H, t, J=7), 7.66(2H, d, J=7), 7.70(2H, d, J=9), 8.23(1H, s), 8.28(1H, d, J=8), 8.43(1H, d, J=5), 12.08(1H, brs)

MASS(EI) ; 350(M<sup>+</sup>+3, 4%), 348(M<sup>+</sup>+1, 12%), 194(100%), 153

#### 【0063】実施例-36

5-フェニルカルバモイル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] インドール

実施例-34と同様にして6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] インドール (0.52 g)、フェニルイソシアナート (0.33 ml) から0.76 g (87%) の標記化合物が得られた。

mp 115~120°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 1.85-1.95(4H, m), 2.67(2H, m), 3.31(2H, m), 7.12(1H, t, J=7), 7.20(1H, dd, J=5, 8), 7.38(2H, t, J=7), 7.70(2H, d, J=7), 7.78(1H, dd, J=1, 8), 8.27(1H, d, J=1, 5), 12.48(1H, brs)

MASS(EI) ; 291(M<sup>+</sup>, 50%), 172(100%), 144, 119

#### 【0064】実施例-37

5-(4-クロロフェニル)カルバモイル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] インドール

実施例-34と同様にして6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] インドール (0.52 g)、4-クロロフェニルイソシアナート (0.46 g) から0.66 g (68%) の標記化合物が得られた。

mp 154~155°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 1.94(4H, m), 2.66(2H, m), 3.28(2H, m), 7.21(1H, dd, J=5, 7), 7.32(2H, d, J=9), 7.65(2H, d, J=9), 7.78(1H, dd, J=1, 7), 8.26(1H, dd, J=1, 5), 12.55(1H, br s)

MASS(EI) ; 328(M<sup>+</sup>+3, 5%), 326(M<sup>+</sup>+1, 20%), 172(100%), 144

#### 【0065】実施例-38

3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-ヒドロキシ-1-フェネチル-7-アザインドール

2-アミノ-3-シアノ-1-フェネチル-ピロール (5.35 g)、ジエチルエトキシメチレンマロネート (6.02 g) のエタノール溶液を14時間加熱還流した。溶媒をエバポレートし、残渣にジフェニルエーテルを加えて、220°Cで1.5時間加熱する。放冷後反応液にヘキサンを加えて、不溶の結晶を濾取し、この結晶をシリカカラムで精製する。5%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に5.18 g (58.2%) の標記化合物を得た。

mp 192~194°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 1.46(3H, t, J=7), 3.15(2H, t, J=7), 4.46-4.55(4H, m), 7.00-7.04(2H, m), 7.10(1H, t, J=8), 7.23-7.36(3H, m), 8.82(1H, s), 11.99(1H, s)

MASS(EI) ; 335(M<sup>+</sup>, 20%), 290, 231, 185(100%), 91  
IR(nujol) ; 3120, 2220, 1680, 1630

#### 【0066】実施例-39

3-シアノ-4-メチル-6-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール

3-シアノ-6-メチル-4-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール

2-アミノ-3-シアノ-1-フェネチル-ピロール (2.0 g)、ベンゾイルアセトン (1.53 g) のエタノール溶液に濃塩酸 (0.1 ml) を加えて、4時間還流加熱した。反応液をエバポレートし、残渣に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、シリカカラムで精製した。クロロホルム流出部に3-シアノ-4-メチル-6-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール (1.87 g, 58.5%)、2%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に3-シアノ-6-メチル-4-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール (1.17 g, 36.6 g) を得た。

3-シアノ-4-メチル-6-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール

mp 155~156°C

PMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 2.81(3H, s), 3.22(2H, t, J=7), 4.61(2H, t, J=7), 7.08(2H, d, J=7), 7.22-7.52(8H, m), 8.10(2H, d, J=7)

IR(nujol) ; 2220, 1590, 1580

3-シアノ-6-メチル-4-フェニル-1-フェネチル-7-アザインドール

mp 125~126°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.70(3H, s), 3.19(2H, t, J=7), 4.59(2H, t, J=7), 7.08-7.10(3H, m), 7.23-7.35(4H, m), 7.46-7.61(5H, m)

IR(nujol): 2220, 1580, 1570

【0067】実施例-40

4-クロロ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

3-シアノ-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-7-アザインドール (4.97 g) を POC1<sub>3</sub> (大過剰) に加えて、18時間還流撹拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣を飽和重曹水に入れて塩基性とし、クロロホルムで抽出する。シリカカラムで精製して10%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に3.38 g (64.6%) の黄色固体として標記化合物を得た。

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.45(3H, t, J=7), 3.16(2H, t, J=7), 4.47(2H, q, J=7), 4.58(2H, t, J=7), 7.01(2H, dd, J=2, 8), 7.25-7.29(3H, m), 7.42(1H, s), 8.90(1H, s)

MASS(EI): 356(M<sup>+</sup>+3, 20%), 354(M<sup>+</sup>+1, 50%), 309, 250(100%), 221, 91

【0068】実施例-41

4-アニリノ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

4-クロロ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール (0.9 g)、アニリン (1.0 g) のDMFの溶液にNaH (60% nujol, 0.15 g) を加えて、5時間還流撹拌する。溶媒をエバポレートし、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後エバポレートした。残渣にIPEを加え析出した結晶を濾取し、酢酸エチルエステル/ヘキサンで再結晶化して0.44 g (42.3%) の標記化合物を得た。

mp 179~182°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.44(3H, t, J=7), 3.16(2H, t, J=7), 4.41(2H, q, J=7), 4.50(2H, t, J=7), 7.05(2H, dd, J=2, 8), 7.11(2H, d, J=8), 7.16(1H, s), 7.23-7.27(4H, m), 7.36(2H, t, J=8), 8.98(1H, s), 10.24(1H, brs)

MASS(EI): 411(M<sup>+</sup>+1, 75%), 307, 261(100%)

IR(nujol): 3250, 2220, 1680, 1600

【0069】実施例-42

4-ベンジルアミノ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

実施例-41と同様にして4-クロロ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール (1.19 g)、ベンジルアミン (1.57 g) から0.57 g (40.1%) の標記化合物を得た。

mp 189~192°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.37(3H, t, J=7), 3.15(2H, t, J=7), 4.33(2H, q, J=7), 4.50(2H, t, J=7), 5.03(2H, d, J=5), 7.06(2H, dd, J=2, 8), 7.25-7.40(9H, m), 8.89(1H, s), 9.39(1H, br

s)

MASS(EI): 425(M<sup>+</sup>+1, 75%), 378, 321, 91(100%)

IR(nujol): 3270, 2220, 1675

【0070】実施例-43

3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

3-カルバモイル-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

4-クロロ-3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール (0.83 g)、粉末Zn (1.05 g) を酢酸に加え、6時間還流撹拌した。

溶媒をエバポレートし、残渣に飽和重曹水を加えて、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後エバポレートした。シリカカラムで精製して10%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール (0.25 g, 33.1%) を得、酢酸エチルエステル流出部に3-カルバモイル-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール (0.36 g, 45.3%) を得た。

3-シアノ-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

mp 105~106°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.45(3H, t, J=7), 3.18(2H, t, J=7), 4.45(2H, q, J=7), 4.61(2H, t, J=7), 7.00-7.03(2H, m), 7.10(1H, t, J=7), 7.33-7.42(3H, m), 8.72(1H, d, J=2), 9.11(1H, d, J=2)

MASS(EI): 320(M<sup>+</sup>+1, 90%), 275, 216(100%), 187

3-カルバモイル-5-エトキシカルボニル-1-フェネチル-7-アザインドール

mp 154~156°C

PMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.44(3H, t, J=7), 3.18(2H, t, J=7), 4.44(2H, q, J=7), 4.59(2H, t, J=7), 5.63(2H, brs), 7.06(2H, d, J=8), 7.22-7.29(3H, m), 7.52(1H, s), 8.97(1H, d, J=2), 9.07(1H, d, J=2)

MASS(EI): 338(M<sup>+</sup>+1, 40%), 292, 233(100%)

IR(nujol): 3400, 3200, 1710, 1640, 1615

【0071】参考例

2-アミノ-3-シアノ-1-フェネチル-ピロール

40 ソジウム (2-シアノ-2-シアノメチル) -ピニルアルコール (10.4 g) の水 (25 ml) 溶液にフェネチルアミン (9.68 g)、次に酢酸 (25 ml) を加えた後、110°Cで15分加熱する。放冷後、溶媒を留去し、残渣にメタノールおよびソジウムメチラート (28%メタノール, 46 ml) を加えて、室温で終夜撹拌を続けた。溶媒をエバポレートし、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、活性炭で処理後、シリカカラムで精製する。10%酢酸エチルエステル/クロロホルム流出部に11.6 g (69.1%) の標記化合物 (油状) を得た。

50 【0072】PMR(CDCI<sub>3</sub>): 2.61(2H, brs), 2.97(2H, t, J=

7)、4.05(2H, t, J=7)、5.63(1H, d, J=2)、6.76(1H, d, J=2)、7.01(2H, d, J=7)、7.23-7.31(3H, m)

IR(neat); 3400、3330、2220、1630

【0073】H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase阻害活性試験

ブタ胃より調製したH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPaseを用いて以下のよう  
にして測定した。H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase希釈溶液100μ  
l (タンパク量として50μg)を4mM塩化マグネシウ  
ム、20mM塩化カリウムを含む10mMバイプスートリス  
(pH6.2)緩衝液40μlに加え、さらに0.1%のナ  
イジェリシンのエタノール溶液5μlを加える。ここに  
5μlのジメチルスルホキシドを加えて、37℃で30  
分間インキュベートした。ついで4mM ATP二ナトリ  
ウムを含む10mMバイプスートリス緩衝液450μlを  
添加して反応を開始し、30分後に50%トリクロロ酢  
酸1μlを加えて反応を停止した。この反応で生じた遊  
離磷酸量をD. Lebel、G. Poirierらの方法 (Anal. Bioch  
em., 85, 86~89 (1978))により800nm  
の発色測定を行なって、この時の吸光度の読みをC1と  
する。別に塩化カリウムを加えない場合も同様に測定し  
て、この時の吸光度の読みをC2とする。阻害活性の測  
定は上記反応においてジメチルスルホキシドの変わりに  
1~20mg/ml濃度の阻害物質を含むジメチルスルホキ  
シド溶液5μlを加えて同様の操作を行ない、塩化カリ  
ウムを加えた場合と加えない場合の吸光度の読みをそれ  
ぞれT1、T2とする。阻害物質の阻害% (I) は以下  
の式で計算される。

$$【0074】 I = \frac{(C1 - C2) - (T1 - T2)}{C1 - C2} \times 100$$

【表1】

被験化合物(実施例)	酵素阻害 % (μg/ml)	30
2	66.2 (10)	
6	60.2 (10)	
7	28.1 (10)	
9	13.1 (10)	
10	62.4 (10)	
18	71.9 (10)	
25	56.8 (10)	
35	39.2 (10)	40
39	16.5 (10)	

製剤例3 シロップ剤

実施例10の化合物	1.000g
白糖	30.000g
D-ソルビトール 70W/V%	25.000g
パラオキシ安息香酸エチル	0.030g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.015g
香味料	0.200g
グリセリン	0.150g
96%エタノール	0.500g

【0075】

製剤例1 錠剤 (1錠)

実施例10の化合物	10mg
乳糖	67mg
結晶セルロース	15mg
トウモロコシデンプン	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
	100mg

各成分を均一に混合し、直打用粉末とする。これをロー  
タリー式打錠機で直径6mm、重量100mgの錠剤に成型  
する。

【0076】製剤例2 顆粒剤 (1分包)

A. 実施例10の化合物	10mg
乳糖	90mg
トウモロコシデンプン	50mg
結晶セルロース	50mg
B. ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
エタノール	9mg

Aの成分を均一に混合した後、Bの溶液を加えて練合  
し、押出造粒法で整粒し、次いで50℃の乾燥機で乾燥  
する。乾燥上がり顆粒を粒度297μm~1460μm  
にふるい分けたものを顆粒剤とする。1分包量を200  
mgとする。

【0077】

(15)

特開平6-247966

27

28

蒸留水

適量

全量

100ml

白糖、D-ソルビトール、バラオキシ安息香酸メチル、  
バラオキシ安息香酸プロピルおよび上記の有効成分を温  
水60gに溶解する。冷却後グリセリンおよびエタノール  
に溶解した香味料の溶液を加える。次にこの混合物に  
水を加えて100mlにする。

【0078】

製剤例4 注射液

実施例10の化合物

1mg

塩化ナトリウム

10mg

蒸留水

適量

全量

1.0ml

塩化ナトリウムおよび有効成分を蒸留水を加えて溶解  
し、全量を1.0mlとする。

【0079】

製剤例5 坐剤

実施例10の化合物

2g

ポリエチレングリコール4000

20g

グリセリン

78g

全量

100g

グリセリンを有効成分に加えて溶解する。そこへ、ポリ  
エチレングリコール4000を加えて加温し溶解後、坐  
剤型に注入して冷却固化し1個当たり1.5gの坐剤を  
製造する。

フロントページの続き

(72)発明者 杉田 正徳

埼玉県坂戸市三光町50番地16

(72)発明者 勝山 浩一

埼玉県坂戸市日の出町1番27号 日の出マ  
ンション501号室

(72)発明者 鈴木 千華子

埼玉県富士見市山室2丁目23番22号

(72)発明者 中丸 幸一

埼玉県富士見市関沢2丁目24番47号